

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024752 A1

(51) 国際特許分類: C07K 1/14, 16/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011642

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 11 日 (11.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-265609 2002 年 9 月 11 日 (11.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹田 浩三 (TAKEDA, Kozo) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 越智 教道 (OCHI, Norimichi) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石井 公恵 (ISHII, Kimie) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松橋 学 (MATSUHASHI, Manabu) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製

薬株式会社内 Tokyo (JP). 今村 暁則 (IMAMURA, Akinori) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF PURIFYING PROTEIN

(54) 発明の名称: タンパク質精製方法

(57) Abstract: Problem: To provide a method of purifying a physiologically active protein (in particular, an antibody) whereby impurities such as DNA contaminants and viruses can be surely removed by a simple procedure at a low cost with little loss of the physiologically active protein. Means for Resolution: A method of removing impurities in a sample containing a physiologically active protein which comprises the following steps: 1) preparing an aqueous solution of the physiologically active protein-containing sample having a conductivity at a pH value lower than the isoelectric point of the physiologically active protein; and 2) removing the thus formed particles.

(57) 要約: 課題: より簡単な方法で、DNA夾雑物やウイルスといった不純物を確実に除去でき、しかも生理活性タンパク質の損失が少なく、かつ実施コストの低い生理活性タンパク質、特に抗体の精製方法を提供する。解決手段: 以下の段階: 1) 生理活性タンパク質含有試料を、該生理活性タンパク質の等電点よりも低いpHの低伝導度水溶液状態とし、2) 生じる粒子を除去する、を含む、生理活性タンパク質含有試料中の不純物を除去する方法。

WO 2004/024752 A1

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 国際出願全体
- ☒ 請求の範囲 21-22

理由：

- ☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 21-22 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

明細書には、請求の範囲21-22に記載されたような所定の精製工程を含む方法により得られる精製生理活性タンパク質としては、具体的なものが数例記載されているのみである。よって、請求の範囲21-22は明細書による裏付けを欠き、開示も欠いている。また出願時の技術常識を勘案しても、いかなる精製生理活性タンパク質が該当するのか全く不明である。

よって、前記請求の範囲に記載された発明について、有意義な調査ができず、見解を示すことができない。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 21-22 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。
- ☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	19	有
請求の範囲	1-18, 20	無

進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-20	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-20	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: JP 2000-319294 A (旭化成工業株式会社),
2000.11.21
- 文献2: WO 99/19343 A1 (Ortho-Clinical Diagnostic Systems,
Inc.), 1999.04.22
- 文献3: EP 1225180 A2 (Probitas Pharma, S. A.),
2002.07.24
- 文献4: JP 2000-351799 A (日本ケミカルリサーチ株式会社),
2000.12.19
- 文献5: WO 97/3706 A1 (Croix-Rouge de Belgique),
1997.02.06
- 文献6: EP 610729 A1 (Dr. Karl Thomae GmbH.),
1994.08.17

・請求の範囲1-18, 20

請求の範囲1-18, 20に記載された発明は、国際調査報告に引用された文献1から新規性を有さない。請求の範囲1-18, 20に記載された生理活性タンパク質含有試料中の不純物を除去する方法は、文献1の特許請求の範囲及び各実施例に開示されている。

なお、本願所定の水溶液の伝導度、イオン強度及び導電率については、文献1に記載された水溶液のものと明確に区別できない点に留意する必要がある。

・請求の範囲1-6, 8, 10-18, 20

請求の範囲1-6, 8, 10-18, 20に記載された発明は、国際調査報告に引用された文献2-3から新規性を有さない。請求の範囲1-6, 8, 10-18, 20に記載された生理活性タンパク質含有試料中の不純物を除去する方法は、文献2-3の特許請求の範囲、各実施例及び各図に開示されている。

なお、本願所定の水溶液の伝導度、イオン強度及び導電率については、文献2-3に記載された水溶液のものと明確に区別できない点に留意する必要がある。

(補充欄へ続く)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
EP 1 2 4 7 8 1 8 A 2 (Ortho-Clinical Diagnostic Systems, Inc.) [P, X]	09. 10. 2002	02. 04. 2002	02. 04. 2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- ・請求の範囲 1-6, 8, 17-18, 20

請求の範囲 1-6, 8, 17-18, 20 に記載された発明は、国際調査報告に引用された文献 4-5 から新規性を有さない。請求の範囲 1-6, 8, 17-18, 20 に記載された生理活性タンパク質含有試料中の不純物を除去する方法は、文献 4-5 の特許請求の範囲、各実施例及び各図に開示されている。

なお、本願所定の水溶液の伝導度、イオン強度及び導電率については、文献 4-5 に記載された水溶液のものと明確に区別できない点に留意する必要がある。

- ・請求の範囲 19

請求の範囲 19 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 1-6 より進歩性を有しない。

文献 1-6 に記載の発明は生理活性タンパク質含有試料中の不純物を除去するという点で同一の技術課題を有する。文献 1-5 に記載の発明において、その共通する技術課題を解決するために、文献 6 に記載されたようなよく知られたプロテイン A もしくはプロテイン G のアフィニティクロマトグラフィーを適用してみようとすることは当業者であれば容易に想到できたことである。

そして、その効果も格別なものとすることはできない。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07K1/14, C07K16/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07K1/00-C07K19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2000-319294 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 21 November, 2000 (21.11.00), Claims; examples (Family: none)	1-18, 20 19
X Y	WO 99/19343 A1 (Ortho-Clinical Diagnostic Systems, Inc.), 22 April, 1999 (22.04.99), Claims; examples; drawings & JP 2002-5000164 A & US 6096872 A	1-6, 8, 10-18, 20 7, 9, 19
X	JP 2000-351799 A (JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.), 19 December, 2000 (19.12.00), Claims; examples (Family: none)	1-6, 8, 17-18, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
22 October, 2003 (22.10.03)

Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11642

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/3706 A1 (Croix-Rouge de Belgique), 06 February, 1997 (06.02.97), Claims; examples & JP 10-506607 A & EP 840624 A1 & US 6190608 B1	1-6, 8, 17-18, 20
Y	EP 610729 A1 (Dr.Karl Thomae GmbH.), 17 August, 1994 (17.08.94), Full text & JP 7-48399 A & DE 4302163 A1	19
P,X	EP 1247818 A2 (Ortho-Clinical Diagnostic Systems, Inc.), 09 October, 2002 (09.10.02), Full text & JP 2003-64099 A	1-6, 8, 10-18, 20
X	EP 1225180 A2 (Probitas Pharma, S.A.), 24 July, 2002 (24.07.02),	1-6, 8, 10-18, 20
Y	Claims; examples & JP 2003-2896 A & ES 2184594 A1 & US 2002/151688 A1	7, 9, 19
A	WO 96/35710 A1 (Suomen Punainen Risti Veripalvelu), 14 November, 1996 (14.11.96), Full text & EP 825998 A1 & JP 11-504644 A	1-20
A	WO 94/20525 A1 (Schering Corp.), 15 September, 1994 (15.09.94), Full text & EP 688335 A1 & US 5710251 A & KR 178304 B	1-20